

Referências

1. Joseph KS, Kramer MS, Marcoux S, Ohlsson A, Wen SW, Alexander A, et al. Determinants of preterm birth rates in Canada from 1981 through 1983 and from 1992 through 1994. *N Eng J Med.* 1998;339:1434-9.
2. Demissie K, Rhoads GG, Ananth CV, Alexander GR, Kramer MS, Kogan MD, et al. Trends in preterm birth and neonatal mortality among blacks and whites in the United States from 1989 to 1997. *Am J Epidemiol.* 2001;154:307-15.
3. Bettiol H, Rona RJ, Chinn S, Goldani M, Barbieri MA. Factors associated with preterm births in Southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts born 15 years apart. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14:30-8.
4. Horta BL, Barros FC, Halpern R, Victora CG. Baixo peso ao nascer em duas coortes de base populacional no sul do Brasil. *Cad Saúde Pública.* 1996;12 Supl 1:27-31.
5. Rede Brasileira de Pesquisas Neonatais. Uso antenatal de corticosteróide e evolução clínica de recém-nascidos pré-termos. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:277-84.
6. Jones G, Steketee RW, Black RE, Bhutta ZA, Morris SS. How many child deaths can we prevent this year? *Lancet.* 2003;362:65-71.
7. Matijasevich A, Barros FC, Forteza C, Diaz-Rossello JL. Atenção à saúde de crianças de muito baixo peso ao nascer de Montevidéu, Uruguai: comparação entre os setores públicos e privado. *J Pediatr (Rio J).* 2001;77:313-20.
8. Krauss Silva L, Pinheiro da Costa T, Reis AF, Iamada NO, Azevedo AP, Albuquerque CP. Avaliação da qualidade da assistência hospitalar obstétrica: uso de corticóides no trabalho de parto prematuro. *Cad Saúde Pública.* 1999;15:817-29.
9. Leone CR, Sadeck LSR, Vaz FC, Almeida MFB, Draque CM, Guinsburg R, et al. Brazilian Neonatal Research Network (BNRN): Very Low Birth Weight (VLBW) infant morbidity and mortality. *Pediatr Res.* 2001;49:405A.

Quando devemos iniciar a fototerapia em recém-nascidos pré-termo?

When should we start phototherapy in preterm newborn infants?

Maria Fernanda B. de Almeida*

A hiperbilirrubinemia indireta é encontrada em praticamente todos os recém-nascidos pré-termo, principalmente nos de muito baixo peso. Estudos evidenciam que a grande quantidade de glóbulos vermelhos com sobrevida diminuída, o aumento da circulação êntero-hepática da bilirrubina e a deficiência na conjugação hepática da mesma são as condições fisiológicas mais importantes que explicam a hiperbilirrubinemia. Adicionalmente, a demora na introdução da dieta enteral, comum nos prematuros criticamente doentes, pode limitar o fluxo sanguíneo intestinal e intensificar a reabsorção êntero-hepática da bilirrubina. Assim, devido à imaturidade eritrocitária, hepática e gastrintestinal, a icterícia "fisiológica" é mais intensa do que a do termo, com concentração de bilirrubina total entre 10 e 12 mg/dl no quinto dia de vida, podendo não atingir valores normais até o final do primeiro mês¹.

Uma das causas específicas mais freqüentes inclui os extravasamentos sanguíneos, seja por hematomas extensos em membros superiores e inferiores devido a parto traumático, seja por hemorragia intraperiventricular, especialmente naqueles com idade gestacional inferior a 34

semanas. Entretanto, apesar da investigação apropriada da hiperbilirrubinemia indireta segundo a história e a evolução no recém-nascido pré-termo, a grande maioria não apresenta uma etiologia determinada. Além disso, os pacientes submetidos a cuidados intensivos podem apresentar a associação de fatores facilitadores da impregnação bilirrubínica em nível cerebral, tais como hipoxemia, acidose, hipotermia, hipoalbuminemia, hipercapnia, entre outros².

Apesar do encontro quase universal da hiperbilirrubinemia indireta no recém-nascido pré-termo, na década de 90 foram publicadas várias pesquisas que não demonstram uma relação causal entre hiperbilirrubinemia dentro de limites controlados (ou seja, bilirrubina total em média inferior a 15 mg/dl) e alterações neurológicas, auditivas, visuais, de linguagem e de desenvolvimento³⁻⁴.

Entretanto, em 2001, Sugama et al.⁵ questionaram a rara ocorrência de encefalopatia bilirrubínica em prematuros, ao detectarem *kernicterus* em dois pacientes de 31 e 34 semanas de idade gestacional, respectivamente com bilirrubinemia de 13,1 e 14,7 mg/dl, sendo que nenhum deles apresentava sintomatologia sugestiva da doença no período neonatal. O primeiro caso tinha quadro de paralisia cerebral atetóide aos 3 anos de idade, e o segundo não sustentava a cabeça aos 7 meses e tinha hipotonia de tronco. A ressonância magnética evidenciou alterações compatíveis com encefalopatia bilirrubínica, levando à

Veja artigo relacionado na página 285

* Professora adjunta, Disciplina de Pediatria Neonatal, Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), São Paulo, SP.

suposição de que baixos níveis de bilirrubinemia podem ocasionar lesões neurológicas em prematuros e que a identificação de risco para a ocorrência de *kernicterus* é difícil no período neonatal.

Assim, atualmente ainda persiste o debate relativo aos riscos da hiperbilirrubinemia na predisposição da lesão cerebral nos recém-nascidos pré-termo e à quantificação deste risco. Constitui-se em um dos maiores desafios o conhecimento da maior concentração tolerável de bilirrubinemia indireta para evitar a encefalopatia bilirrubínica neste grupo de pacientes. Apesar da maioria deles, em especial os de peso ao nascer inferior a 1.500 g, ser submetida à fototerapia, várias questões ainda persistem: Quando a fototerapia deve ser iniciada? Qual o nível de bilirrubinemia para sua indicação? Qual o valor máximo de bilirrubinemia para considerar a falha da fototerapia e indicar a exsanguíneotransfusão?

Quanto ao início da fototerapia, pode-se introduzi-la entre 12 e 24 horas de vida, independentemente do nível de bilirrubinemia, sendo denominada de forma profilática, precoce ou agressiva. Já a iniciada na dependência da concentração da bilirrubina sérica é nomeada terapêutica, tardia ou conservadora⁶.

Hansen, em 1996⁷, na tentativa de documentar e comparar os diversos tipos de tratamento da icterícia neonatal em vários países, enviou um questionário para neonatologistas de diversas unidades de tratamento intensivo neonatais da Europa, América do Norte, África e Ásia. Dos 218 questionários distribuídos, 108 foram preenchidos e devolvidos, sendo que 53 (49%) utilizavam a fototerapia de modo profilático. Em neonatos com peso de 500 g, o valor de bilirrubinemia total considerado para o início do tratamento variou entre 3 e 10 mg/dl nas primeiras 72 horas de vida. Em prematuros com peso de 1.500 g, o valor mínimo de indicação variou de 5 a 7 mg/dl, e o valor máximo, de 12 a 14 mg/dl nesse período. Além disso, em 92 unidades neonatais (85%), o estado clínico do paciente é que determinava o momento em que se deveria iniciar o tratamento.

Nesse contexto, o estudo clínico controlado e randomizado de Leite & Facchini⁸ avalia dois esquemas (o precoce e o tardio) de indicação da fototerapia em neonatos com peso abaixo de 2.000 g sem doença hemolítica por incompatibilidade sanguínea. Os autores acompanharam a evolução diária da bilirrubina transcutânea e concluíram ser o primeiro esquema, iniciado com 12 horas de vida, mais seguro do que o segundo, iniciado quando a bilirrubina ficava igual ou maior que 8 mg/dl, devido à manutenção da bilirrubina abaixo de 10 mg/dl.

Um ponto importante a ser destacado nesta pesquisa se refere à irradiância espectral média de 14 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$, conseguida ao serem empregadas lâmpadas azuis especiais, consideradas como padrão-ouro. Assim, a irradiância se manteve adequada, ideal e acima do que é geralmente empregado em nosso meio, onde se tem referido valor muito baixo, em torno de 4 $\mu\text{W}/\text{cm}^2/\text{nm}$ ⁹, considerado como limite mínimo para que a fototerapia convencional se torne efetiva.

Quanto à casuística, deve-se estar atento aos pacientes da faixa de peso ao nascer inferior a 1.000 g: quatro no esquema precoce e oito no esquema profilático dentre os 81 pacientes estudados. Esse número é pequeno e não permite conclusões, conforme os comentários dos próprios autores. Outro ponto a ser ressaltado é o emprego de fototerapia precoce com 12 horas de vida em recém-nascidos entre 1.501 e 2.000 g. Nesta faixa de peso, habitualmente se emprega a fototerapia conforme valores de bilirrubinemia entre 8 e 12 mg/dl.

Os autores favoráveis à fototerapia profilática acreditam que, ao ser iniciada precocemente, ela preveniria maiores elevações de bilirrubina sérica e, com isso, diminuiria a necessidade de exsanguíneotransfusão. Por outro lado, os investigadores que utilizam a fototerapia terapêutica, com hiperbilirrubinemia indireta já estabelecida, baseiam-se no conceito de que a eficácia da fototerapia aumenta quando introduzida com níveis mais altos de bilirrubinemia. Adicionalmente, apesar de a bilirrubina ser considerada um agente neurotóxico, existem evidências de que a bilirrubinemia neonatal benigna tenha uma função fisiológica. Isso leva à especulação sobre a real necessidade de se prevenir e/ou tratar completamente a hiperbilirrubinemia fisiológica na população de recém-nascidos de muito baixo peso, tão vulneráveis à lesão oxidativa e disfunção hepática mínima¹. Porém, os pesquisadores que preconizam o esquema terapêutico não são unânimes quanto ao valor de bilirrubina sérica para a indicação de fototerapia: de 5 a 8 mg/dl⁶ e de 8 a 12 mg/dl¹.

A Academia Americana de Pediatria, até 2002¹⁰, considera que não existem estudos adequadamente delineados nem dados de observação suficientes em prematuros de baixo peso sem doença hemolítica para fundamentar uma rotina específica de tratamento. Assim, um tratamento mais agressivo, como exsanguíneotransfusão, com níveis de bilirrubina total de 10 mg/dl, ou um tratamento mais conservador com valores de 15 a 20 mg/dl são aceitáveis para os recém-nascidos prematuros.

A partir dessas considerações, ressurge um interesse especial no desenvolvimento de recém-nascidos submetidos aos dois esquemas de fototerapia. Estudo recente de Jangaard et al.¹¹, divulgado em 2004, avaliou 95 recém-nascidos com peso ao nascer inferior a 1.500 g que foram submetidos à fototerapia profilática instituída com 12 horas de vida ou terapêutica quando a bilirrubinemia total atingiu nível igual ou superior a 8,8 mg/dl. Dos 87 sobreviventes, 82 foram acompanhados do ponto de vista neurocomportamental até 12 meses, e 75, até 18 meses de idade gestacional corrigida. Paralisia cerebral e morte foram mais frequentes no grupo que recebeu a forma terapêutica de fototerapia. Os autores concluíram que bilirrubinemia baixa pode estar associada a um melhor prognóstico nesses recém-nascidos.

Considerando-se o desconhecimento sobre a melhor abordagem terapêutica da hiperbilirrubinemia no prematuro, encontra-se em andamento um estudo prospectivo e randomizado para comparar a fototerapia iniciada entre 12 e 24 horas de vida, independentemente da bilirrubinemia,

e a fototerapia indicada quando a bilirrubinemia total é igual ou maior que 8 mg/dl nos prematuros de peso entre 501 e 750 g e igual ou maior que 10 mg/dl naqueles entre 751 e 1.000 g. A exsanguíneotransfusão tem sido considerada se níveis iguais ou superiores a 13 e 15 mg/dl, respectivamente, são obtidos no primeiro e segundo grupos. Os resultados desse estudo devem fornecer importantes informações a respeito dos riscos e benefícios da fototerapia nesses pacientes, uma vez que o desenvolvimento neurológico será avaliado com 18 e 22 meses de idade gestacional corrigida⁶.

A abordagem do pré-termo de muito baixo peso com bilirrubina sérica aumentada continuará a ser baseada principalmente em evidências epidemiológicas. Assim, a prevenção do *kernicterus* em prematuros ainda é um problema sem solução e nos dias atuais, ainda vigora a frase que Lucey proferiu em 1982, pois “não existe, provavelmente nunca existiu e nunca existirá um nível” de bilirrubina para afastar a doença.¹²

Referências

1. Cashore WJ. Bilirubin and jaundice in the micropremie. *Clin Perinatol.* 2000;27:171-9.
2. Watchko JF, Maisels MJ. Jaundice in low birthweight infants pathobiology and outcome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88:455-8.
3. Scheidt PC, Bryla DA, Nelson KB, Hoffman HJ. Phototherapy for neonatal hyperbilirubinemia: six-year follow-up of the National Institute of Child and Human Development clinical trial. *Pediatrics.* 1990;85:455-62.
4. van de Bor M, Ens-Dokkum M, Schreuder AM, Veen S, Brand R, Verloove-Vanhorick SP. Hyperbilirubinemia in low birth weight infants and outcome at 5 years of age. *Pediatrics.* 1992; 89:359-64.
5. Sugama S, Soeda A, Eto Y. Magnetic resonance imaging in three children with kernicterus. *Pediatr Neurol.* 2001;25:328-31.
6. Maisels MJ, Watchko JF. Treatment of jaundice in low birth weight infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal.* 2003;88:459-63.
7. Hansen TWR. Therapeutic approaches to neonatal jaundice: an international survey. *Clin Pediatr.* 1996;35:309-16.
8. Leite MGC, Facchini FP. Avaliação de dois esquemas de indicação de fototerapia em recém-nascidos com peso menor que 2.000 g. *J Pediatr (Rio J).* 2004;80:285-90.
9. De Carvalho M, Lopes JMA. Phototherapy units in Brazil: are they effective? *J Perinat Med.* 1995;23:315-9.
10. American Academy of Pediatrics and American College of Obstetricians and Gynecologists. Guidelines for perinatal care. 5th ed. Elk Grove Village: American Academy of Pediatrics; 2002.
11. Jangaard A, Cake HA, McHugh SM, Vincer MJ. Neurodevelopment outcomes at 18-months corrected age in infants weighting < 1500g enrolled in a randomized trial of aggressive versus conservative phototherapy. *Pediatr Res.* 2004;55:418A.
12. Lucey JF. Bilirubin and brain damage: a real mess. *Pediatrics.* 1982;69:381-2.